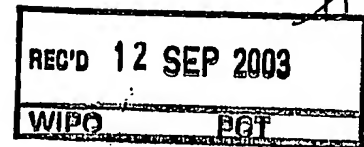


29.07.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 7月29日
Date of Application:

出願番号 特願2002-219175
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2002-219175]

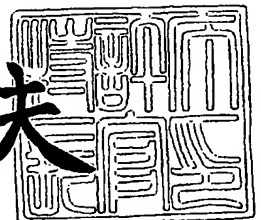
出願人 株式会社東洋新薬
Applicant(s):

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月28日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



Best Available Copy

出証番号 出証特2003-3070101

【書類名】 特許願

【整理番号】 P102T01131

【提出日】 平成14年 7月29日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27号 株式会社東洋新薬内

【氏名】 高垣 欣也

【発明者】

【住所又は居所】 福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27号 株式会社東洋新薬内

【氏名】 三井 雄史

【特許出願人】

【識別番号】 398028503

【氏名又は名称】 株式会社東洋新薬

【代表者】 服部 利光

【代理人】

【識別番号】 100104673

【弁理士】

【氏名又は名称】 南條 博道

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 050740

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9807383

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 血流改善食品

【特許請求の範囲】

【請求項1】 プロアントシアニジンを含む有効成分とする、血流改善組成物。

【請求項2】 さらにアスコルビン酸またはその誘導体を含む、請求項1に記載の血流改善組成物。

【請求項3】 前記プロアントシアニジンの20重量%以上が、OPC (oligomeric proanthocyanidin) で構成されている、請求項1に記載の血流改善組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、プロアントシアニジン (proanthocyanidin) を有効成分とする、血流改善組成物に関する。この組成物は、血流を改善する食品組成物もしくは医薬品組成物であり得る。

【0002】

【従来の技術】

近年、食生活の欧米化、運動不足、過度なストレスなどの生活環境の変化によって、動脈硬化症、脳梗塞などの血液や循環器系に関連した疾患、ならびに高脂血症、糖尿病などの血液循環へ悪影響を及ぼす疾患が増加してきている。これらの疾患は、微小血管や毛細血管の血流の低下を起こすため、生体に様々な悪影響を与える危険性が指摘されている。また、血流が、皮膚のかゆみ、疲労、高血圧などとも関係があることも、指摘されている。

【0003】

一般に、血液の循環、すなわち血流は、(1) 高脂質、高血糖により血液の流動性が悪くなること、(2) 赤血球の柔軟性 (変形能) が低下すること、(3) 白血球の粘着能が高まること、(4) 血小板の凝集能が高まることなどによって影響を受けて、低下する。このような血流が低下している状態が長く続くと、例えば、血管の柔軟性が失われる、赤血球の柔軟性が悪くなる、微小血管において

赤血球または白血球が詰まりやすくなる、血栓を形成しやすくなるなどの現象を引き起こし、上記循環器系の疾患の発症の一因となる。重篤な場合は、血液の流れが止まり、その周辺部での組織の壊死が起こる。それゆえ、「生体内の血液の流れやすさ」は、健康を維持する上で重要視されるようになっている。

【0004】

これまでに、血流を改善する可能性のある食品・食品成分が多数報告されている。例えば身近な食材では、黒酢、梅干しなどが挙げられる。また、特開平7-138168号公報には、魚類胆汁の極性溶媒抽出物が血液の流動性を改善することが報告されている。さらに、特開2002-97143号公報には、グルコサミン塩またはグルコサミン誘導体が血栓予防または血液の流動性を改善することが報告されている。しかしながら、血流改善は主に血液の流動性に関する作用によるものがほとんどであり、血流の改善と同時に血管の強度や弾力性の改善、すなわち血管保護効果を有する成分を配合した食品または医薬組成物は提供されていなかった。一方、血管の強化作用に関しては、特開2000-135071号公報に、ワイン搾汁粕抽出物が、ポリフェノール含有抽出物よりも優れた効果を有することが開示されている。しかし、血液の流動性に関しては何ら検討が行われていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

したがって、真の意味での生体内における血流の改善、すなわち、血液の流動性を改善し、かつ優れた血管保護効果を有する、血流改善組成物が望まれている。

【0006】

【課題を解決するための手段】

そこで発明者らは、体内の血流を改善する組成物について鋭意検討したところ、プロアントシアニジンを含む有効成分とする組成物が、優れた血液の流動性改善作用と血管保護作用とを有することを見出した。

【0007】

すなわち、本発明は、プロアントシアニジンを含む有効成分とする血流改善組成物

を提供する。

【0008】

好ましい実施態様では、上記組成物はさらにアスコルビン酸またはその誘導体を含有する。

【0009】

より好ましい実施態様では、上記プロアントシアニジンの20重量%以上が、OPC (oligomeric proanthocyanidin) で構成されている。

【0010】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の血流改善組成物について説明する。なお、以下に説明する構成は、本発明を限定するものでなく、本発明の趣旨の範囲内で種々改変することができることは当業者に明らかである。

【0011】

本発明において、プロアントシアニジンとは、フラバン-3-オールおよび/またはフラバン-3,4-ジオールを構成単位とする重合度が2以上の縮重合体からなる化合物群をいう。

【0012】

プロアントシアニジンは、抗酸化作用などの種々の活性を有することが知られている。

【0013】

本明細書では、プロアントシアニジンのうち、フラバン-3-オールおよび/またはフラバン-3,4-ジオールを構成単位とする重合度が2~4の縮重合体を、OPC (オリゴメリック・プロアントシアニジン; oligomeric proanthocyanidin) という。OPCは、ポリフェノール的一种で、植物が作り出す強力な抗酸化物質であり、植物の葉、樹皮、果物の皮もしくは種の部分に集中的に含まれている。具体的には、ブドウ、松の樹皮、ピーナッツの薄皮、イチヨウ、ニセアカシアの果実、コケモモ、ブルーベリー、イチゴ、アボガド、大麦、小麦、大豆、黒大豆、カカオなどに含まれている。また、西アフリカのコーラナッツ、ペルーのラタニアの根にも、OPCが含まれることが知られている。OPCは、ヒト

の体内では、生成することのできない物質である。

【0014】

本発明の血流改善組成物に含有されるプロアントシアニジンとしては、上記の樹皮、果実もしくは種子の粉碎物、またはこれらの抽出物のような食品原料を使用することができる。特に、松樹皮の抽出物を用いることが好ましい。松樹皮は、プロアントシアニジンの中でもOPCに富むため、本発明においてプロアントシアニジンの原料として好ましく用いられる。

【0015】

以下、OPCを豊富に含む松樹皮の抽出物を例に挙げて、プロアントシアニジンの調製方法を説明する。

【0016】

松樹皮抽出物としては、フランス海岸松 (Pinus Martima)、カラマツ、クロマツ、アカマツ、ヒメコマツ、ゴヨウマツ、チョウセンマツ、ハイマツ、リュウキュウマツ、ウツクシマツ、ダイオウマツ、シロマツ、カナダのケベック地方のアネダなどのマツ目に属する植物の樹皮の抽出物が好ましく用いられる。中でも、フランス海岸松 (Pinus Martima) の樹皮抽出物が好ましい。

【0017】

フランス海岸松は、南仏の大西洋沿岸の一部に生育している海洋性松をいう。このフランス海岸松の樹皮は、プロアントシアニジン、有機酸、ならびにその他の生理活性成分などを含有し、その主要成分であるプロアントシアニジンに、活性酸素を除去する強い抗酸化作用があることが知られている。

【0018】

松樹皮抽出物は、上記の松樹皮を水または有機溶媒で抽出して得られる。水を用いる場合には、温水または熱水が用いられる。抽出に用いる有機溶媒としては、食品あるいは薬剤の製造に許容される有機溶媒が用いられ、例えば、メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、ブタン、アセトン、ヘキサン、シクロヘキサン、プロピレングリコール、含水エタノール、含水プロピレングリコール、エチルメチルケトン、グリセリン、酢酸メチル、酢酸エチル、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、食用油

脂、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、および1, 1, 2-トリクロロエテンが挙げられる。これらの水および有機溶媒は単独で用いてもよいし、組合せて用いてもよい。特に、熱水、含水エタノール、および含水プロピレングリコールが好ましく用いられる。

【0019】

松樹皮からプロアントシアニジンを抽出する方法は、特に限定されないが、例えば、加温抽出法、超臨界流体抽出法などが用いられる。

【0020】

超臨界流体抽出法は、物質の気液の臨界点（臨界温度、臨界圧力）を超えた状態の流体である超臨界流体を用いて抽出を行う方法である。超臨界流体としては、二酸化炭素、エチレン、プロパン、亜酸化窒素（笑気ガス）などが用いられ、二酸化炭素が好ましく用いられる。

【0021】

超臨界流体抽出法は、目的成分を超臨界流体によって抽出する抽出工程および目的成分と超臨界流体とを分離する分離工程からなる。分離工程では、圧力変化による抽出分離、温度変化による抽出分離、または吸着剤・吸収剤を用いた抽出分離のいずれを行ってもよい。

【0022】

また、エントレナー添加法による超臨界流体抽出を行ってもよい。この方法は、超臨界流体に、例えば、エタノール、プロパノール、*n*-ヘキサン、アセトン、トルエン、その他の脂肪族低級アルコール類、脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、またはケトン類を2～20W/V%程度添加し、得られた抽出流体で超臨界流体抽出を行うことによって、OPC、カテキン類（後述）などの目的とする被抽出物の抽出流体に対する溶解度を飛躍的に上昇させる、あるいは分離の選択性を増強させる方法であり、効率的に松樹皮抽出物を得る方法である。

【0023】

超臨界流体抽出法は、比較的低い温度で操作できるため、高温で変質・分解する物質にも適用できるという利点；抽出流体が残留しないという利点；および溶媒の循環利用が可能であり、脱溶媒工程などが省略でき、工程がシンプルになる

という利点がある。

【0024】

また、松樹皮からの抽出は、上記の方法以外に、液体二酸化炭素回分法、液体二酸化炭素還流法、超臨界二酸化炭素還流法などにより行ってもよい。

【0025】

松樹皮からの抽出は、複数の抽出方法を組み合わせてもよい。複数の抽出方法を組み合わせることにより、種々の組成の松樹皮抽出物を得ることが可能となる。

【0026】

本発明の血流改善組成物においてプロアントシアニジンとして用いられる松樹皮抽出物は、具体的には、以下のような方法によりに調製されるが、これは例示であり、この方法に限定されない。

【0027】

フランス海岸松の樹皮 1 k g を、塩化ナトリウムの飽和溶液 3 L に入れ、1 0 0 °C にて 3 0 分間抽出し、抽出液を得る（抽出工程）。その後、抽出液を濾過し、得られる不溶物を塩化ナトリウムの飽和溶液 5 0 0 m l で洗浄し、洗浄液を得る（洗浄工程）。この抽出液と洗浄液とを合わせて、松樹皮の粗抽出液を得る。

【0028】

次いで、この粗抽出液に酢酸エチル 2 5 0 m l を添加して分液し、酢酸エチル層を回収する工程を 5 回行う。回収した酢酸エチル溶液を合わせて、無水硫酸ナトリウム 2 0 0 g に直接添加して脱水する。その後、この酢酸エチル溶液を濾過し、濾液を元の 5 分の 1 量になるまで減圧濃縮する。濃縮された酢酸エチル溶液を 2 L のクロロホルムに注ぎ、攪拌して得られる沈殿物を濾過により回収する。その後、この沈殿物を酢酸エチル 1 0 0 m l に溶解した後、再度 1 L のクロロホルムに添加して沈殿させる操作を 2 回繰り返す洗浄工程を行う。この方法により、例えば、2 ～ 4 量体の O P C を 2 0 重量%以上含み、かつカテキン類を 5 重量%以上含有する、約 5 g の松樹皮抽出物を得られる。本発明においては、こうして得られた松樹皮抽出物を、プロアントシアニジンとして用い得る。

【0029】

本発明の血流改善組成物においてプロアントシアニジンとして代表的に用いられる上記の原料植物からの抽出物、特に松樹皮抽出物には、プロアントシアニジン、すなわち、フラバン-3-オールおよび/またはフラバン-3, 4-ジオールを構成単位とする重合度が2以上の縮重合体が含まれ、その重合度が低い縮重合体を多く含まれるものが好ましく用いられる。重合度の低い縮重合体としては、重合度が2~30の縮重合体(2~30量体)が好ましく、重合度が2~10の縮重合体(2~10量体)がより好ましく、重合度が2~4の縮重合体(2~4量体; すなわち、OPC)がさらに好ましい。

【0030】

本発明においては、OPCを20重量%以上含有するプロアントシアニジンが好ましく用いられる。より好ましくは、30重量%以上である。このようなプロアントシアニジンとして、松樹皮抽出物が好ましく用いられる。

【0031】

OPC含有量が高いプロアントシアニジンを用いると、重合度の高いプロアントシアニジン(OPC含有量が少ないもの)を用いた場合と対比して、優れた血流改善効果が得られる。

【0032】

OPCは、上述のように抗酸化物質であるため、ガン・心臓病などの成人病の危険率を低下する効果、関節炎・アトピー性皮膚炎・花粉症などのアレルギー体質の改善効果、コラーゲンの酸化や分解の阻害効果なども有する。

【0033】

また、OPCは体内でのビタミンCの吸収や体内での持続力を飛躍的に向上させ、相乗的に体内の抗酸化力を高める作用を有する。

【0034】

さらにOPCは、抗酸化作用のほか、血管の強度、弾力性を回復させる効果; 血中コレステロールおよびLDLを低下させる効果; 高血圧症に対して血圧を低下させる効果; コレステロールが付着することを防止する効果; 活性酸素によって分解されたビタミンEを再生させる効果; ビタミンEの増強剤としての効果などを有することが知られている。

【0035】

特に、抗酸化作用および血中コレステロールを低下させる効果、高血圧を低下させる効果、血管の弾力性の効果、およびコレステロールが付着することを防止する効果により、血管の保護を行うとともに、血液の流動性を改善し、相乗的に生体内の血流を改善することができる。

【0036】

また、赤血球の変形能が低下すると、特に末梢における血流が低下することが知られているが、この変形能は、酸化によるストレス、末梢における血圧の変化、血管の狭窄などの化学的または物理的な刺激によって低下する。OPCは、上述のように抗酸化力および血管の強度や柔軟性の増強作用を有するため、赤血球に対するこのような化学的または物理的な刺激は軽減され、そのため赤血球変形能が維持されて、末梢における血流を改善することができる。

【0037】

原料植物由来のプロアントシアニジン、特に植物抽出物には、OPCとともにカテキン (catechin) 類が含まれている。カテキン類とは、ポリヒドロキシフラバン-3-オール類の総称である。カテキン類としては、(+) -カテキン、(-) -エピカテキン、(+) -ガロカテキン、(-) -エピガロカテキン、エピガロカテキンガレート、エピカテキンガレートなどが知られている。天然物からは、狭義のカテキンといわれている (+) -カテキンの他、ガロカテキン、アフゼレキン、ならびに (+) -カテキンまたはガロカテキンの3-ガロイル誘導体が単離されている。カテキン類には、発癌抑制、動脈硬化予防、脂肪代謝異常の抑制、血圧上昇の抑制、血小板凝集抑制作用、抗アレルギー、抗ウイルス、抗菌、虫歯予防、口臭防止、腸内細菌叢正常化効果、活性酸素やフリーラジカルの消去作用、抗酸化作用などがあることが知られている。また、カテキン類には、血糖の上昇を抑制する抗糖尿病効果があることが知られている。また、カテキン類は、単独では水溶性が乏しく、その生理活性が低いが、OPCの存在下で水溶性が増すと同時に、活性化する性質があり、OPCとともに摂取することで効果的に作用する。

【0038】

カテキン類は、上記原料植物抽出物に、5重量%以上含有されていることが好ましい。より好ましくは、OPCを20重量%以上含有する原料植物抽出物に、カテキン類が5重量%以上含有されるように調製される。例えば、松樹皮抽出物のカテキン類含量が5重量%未満の場合、カテキン類含量が5重量%以上となるように添加してもよい。カテキン類を5重量%以上含有し、かつOPCを20重量%以上含有する松樹皮抽出物を用いることが最も好ましい。

【0039】

また、本発明のOPCの効果をより効率よく発揮させるため、アスコルビン酸もしくはその誘導体を添加してもよい。

【0040】

本発明の血流改善組成物に含有されるアスコルビン酸としては、食品添加物として用いられるアスコルビン酸またはその誘導体、例えば、アスコルビン酸グリコシド、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸マグネシウムなどが用いられる。アスコルビン酸を豊富に含む天然素材（例えば、レモン、オレンジ、アセロラなどの果実由来の天然素材、あるいは、ブロッコリー、メキャベツ、ピーマン、コマツナ、カリフラワーなどの野菜由来の天然素材）も、本発明においてアスコルビン酸として用いることができる。

【0041】

アスコルビン酸を上記OPCとともに摂取すると、アスコルビン酸の吸収率や生理活性の持続性が高くなることが知られている。本発明では、血管の保護、特に血管の柔軟性と強度の増強や血中のコレステロールを低下させる目的で、アスコルビン酸またはその誘導体を添加する。特に、アスコルビン酸は、血管だけでなくあらゆる組織の構成タンパク質であるコラーゲンの合成を促進する作用、ストレス（特に、酸化ストレス）を軽減する作用、抗血栓作用、および免疫力を高める作用があることが知られているため、血管保護や血液の流動性の改善効果だけでなく、生体内全体の組織を改善する効果がある。

【0042】

アスコルビン酸またはその誘導体を添加する場合は、プロアントシアニジンに対して、重量比で、好ましくは1:0.1~50、より好ましくは1:0.2~

20となるように、本発明の血流改善組成物に配合される。なお、アスコルビン酸の量は、上記の比より多くてもかまわない。

【0043】

本発明の血流改善組成物は、さらに必要に応じて、血流を改善することが知られている他の成分を含んでいてもよい。このような成分としては、例えば、黒酢や梅肉およびそれらのエキス、タマネギやニンニクに含まれる含硫有機化合物またはその抽出物、ダッタン、キチン・キトサンおよびその誘導体、グルコサミン塩およびその誘導体、ヘスペリジン、ケルセチンまたはルチンおよびこれらの誘導体、ビタミンB群、ビタミンE、ビタミンKなどのビタミン類、水溶性食物繊維などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0044】

特に、血糖値、血中脂質、および高血圧を抑制する作用、抗血栓作用、血中のコレステロールを低下させる作用などを増強する目的には、上記含硫有機化合物やビタミンK、ビタミンE、キチン・キトサンおよびその誘導体が用いられ得る。血管の保護作用および抗酸化作用の増強のためには、ヘスペリジン、ケルセチン、またはルチン、およびこれらの誘導体が用いられ得る。

【0045】

また、本発明の血流改善組成物は、添加剤、例えば、賦形剤、増量剤、結合剤、増粘剤、乳化剤、滑沢剤、湿潤剤、懸濁剤、着色料、香料、食品添加物などを、目的に応じて含んでいてもよい。

【0046】

さらに、例えば、ローヤルゼリー、ビタミン、プロテイン、卵殻カルシウムなどのカルシウム、レシチン、クロレラ末、アシタバ末、モロヘイヤ末などの栄養成分を添加することもできる。ステビア末、抹茶パウダー、レモンパウダー、はちみつ、還元麦芽糖、乳糖、糖液、調味料などを加えて味を整えてもよい。

【0047】

本発明の血流改善組成物は、上記の各成分に対して当業者が容易になしえる加工を施し、各種の形状に調製することができる。

【0048】

例えば、プロアントシアニジンを含む松樹皮抽出物に賦形剤などを加えて、錠剤もしくは丸剤などの形状に成形してもよく、あるいは、成形せずに、散剤の形態や、その他の形態としてもよい。

【0049】

ハードカプセル、ソフトカプセルなどのカプセル剤、粉末状、顆粒状、ティーバッグ状、飴状、液体、ペースト状などの形態としてもよい。

【0050】

本発明の血流改善組成物の摂取方法は、特に限定されない。本発明の血流改善組成物を、その形状または好みに応じて、そのまま飲食しても良いし、あるいは水、湯、牛乳などに溶いて飲んでも良いし、成分を浸出させたものを飲んでも良い。

【0051】

本発明の血流改善組成物の1日摂取量は、特に限定されないが、プロアントシアニジンとして0.02g～1gとすることが好ましい。また、プロアントシアニジンとともに摂取するアスコルビン酸またはその誘導体の量は0.1g～1gとすることが好ましい。

【0052】

本発明の血流改善組成物は、単に血液の流動性を改善するだけでなく、血管の柔軟性や強度を改善する。したがって、生体内の血流の改善、特に末梢における血流改善効果が得られる。さらに、血流が改善されることにより、体全体の健康状態も改善される。

【0053】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明がこの実施例により制限されないことはいうまでもない。

【0054】

(実施例1：食品1の製造)

プロアントシアニジンを40重量%以上（OPCとして20重量%以上）含有し、かつカテキンを5重量%以上含有する松樹皮のエタノール抽出物（商品名：

フラバンジェノール、株式会社東洋新薬）、アスコルビン酸（丸善製薬株式会社）、結晶セルロース、ショ糖エステル、二酸化ケイ素、および卵殻カルシウムを、以下の表1に記載の量（重量部）で含む錠剤（1錠当たり、約200mg）を製造した（食品1とする）。

【0055】

（実施例2：食品2の製造）

プロアントシアニジンを含む40重量%以上（OPCとして20重量%以上）含有し、かつカテキンを5重量%以上含有する松樹皮のエタノール抽出物（商品名：フラバンジェノール、株式会社東洋新薬）、結晶セルロース、ショ糖エステル、二酸化ケイ素、および卵殻カルシウムを、以下の表1に記載の重量比で含む錠剤（1錠当たり、約200mg）を製造した（食品2とする）。

【0056】

（比較例1：食品3の製造）

アスコルビン酸（丸善製薬株式会社）、結晶セルロース、ショ糖エステル、二酸化ケイ素、および卵殻カルシウムを、以下の表1に記載の重量比で含む錠剤（1錠当たり、約200mg）を製造した（食品3とする）。

【0057】

【表1】

成分		実施例1	実施例2	比較例1
		食品1	食品2	食品3
松樹皮抽出物		20	20	—
アスコルビン酸		15	—	15
添加剤	結晶セルロース	10	10	10
	ショ糖エステル	5	5	5
	二酸化ケイ素	2	2	2
	卵殻カルシウム	48	63	68

単位は重量部

【0058】

(実施例 3～4、比較例 2：ヒト血液の血流通過時間の測定)

上記食品 1～3 の摂取前後におけるヒトでの血流通過時間の測定を以下のように行った。

【0059】

被験者は、22～63 歳までの健常男女 18 名（男性 9 名、女性 9 名）とし、性別を均等にする以外はランダムに 3 群に割り振った。各被験者へそれぞれ食品 1～3 を 1 日 1 錠（松樹皮のエタノール抽出物で 40 mg 相当）を 2 週間毎日摂取させた。食品 1～3 の摂取開始直前、摂取開始 1 週間後、および 2 週間後に採血した。採血は、座位安静状態で、肘正中皮静脈より真空採血管（テルモ（株）製：ヘパリンナトリウム処理）を用いて行った。なお、各被験者は採血当日は朝食を摂らず、採血を行った。得られた血液（試験血液）は、直ちに血流通過時間の測定に用いた。

【0060】

血流通過時間の測定は、MC-FAN（日立原町電子工業製）を用いて行った。血液を通過させる血管モデルの微細加工流路として、流路の深さ $4.5 \mu\text{m}$ 、深さの中央部の流路幅 $7 \mu\text{m}$ 、および流路長 $30 \mu\text{m}$ の微細な溝が形成された 8736 本並列のマイクロチャネルアレイが配置されているシリコン単結晶基板（Bloody 6-7；日立原町電子工業製）を用いた。血液 $100 \mu\text{L}$ を 20 cm 水柱差で流し、全血液の通過時間を血流通過時間として測定すると同時に、血液が流れる様子を顕微鏡－ビデオカメラのシステムで撮影記録した。測定値は全て 3 回測定したものの平均値を用いた。得られた血流通過時間は、生理食塩水 $100 \mu\text{L}$ が通過するに要した時間を 12 秒として補正した。

【0061】

血流通過時間の測定結果を表 2 に示す。なお、表の値は各群の流速の平均値±標準誤差を示す。本発明の組成物から製造された食品 1 および 2 を摂取することにより、有意に血流通過時間が短くなっており、血流が改善されたことがわかる。また、摂取前に血流通過時間が遅いヒトほど血流改善の効果が大きい傾向が見られた。さらに、本測定において、各食品の摂取前と摂取後における血流の状態を、MC-FANによって観察したところ、いずれの場合もマイクロチャネルア

レイにおける目詰まりは見られなかった。したがって、食品1および2は、血液の血漿粘度を低下させ、そして赤血球の柔軟性を改善するため、血流通過時間が短くなったと考えられる。

【0062】

【表2】

	実施例3	実施例4	比較例2
摂取した食品	食品1	食品2	食品3
摂取前	50.2±1.3	50.0±0.9	49.7±2.0
摂取後1週間	41.1±1.4	44.3±3.5	48.6±1.6
摂取後2週間	40.8±1.2	43.5±2.8	49.0±1.8

平均値±標準誤差（単位は秒）

【0063】

（実施例5～6、比較例3：冷水負荷試験）

食品1～3の摂取による末梢血管への効果を検討するために、冷水負荷試験により、末梢の毛細血管を収縮させ、一時的な血液循環障害を起こさせた後、血流の回復効果を測定した。冷水負荷試験は、次のように行った。被験者の左手を15℃の冷水に10秒間浸し、冷水負荷直後および負荷10分後の皮膚温をサーモグラフィー（TVS 600、日本アビオニクス株式会社）を用いて測定した。そして中指の指先、中指基節骨の中間点、および第3中手骨の中間点の3ポイントの皮膚温の平均温度を手背部の平均皮膚温とした。

【0064】

まず、被験者として20から53歳の健常男性15名をランダムに3群に割り振った。そして、上記の食品1～3を1日1錠1週間摂取させた。摂取開始直前および摂取1週間後に冷水負荷試験を行った。結果を表3に示す。

【0065】

【表 3】

	摂取した食品	冷水負荷	皮膚温度(°C)	
			食品摂取前	食品摂取後
実施例5	食品1	直後	23.67±0.77	24.01±0.54
		10分後	26.46±1.10	31.12±1.29
実施例6	食品2	直後	23.82±0.39	23.89±0.49
		10分後	26.78±1.16	28.18±0.98
比較例3	食品3	直後	24.10±0.81	24.01±0.54
		10分後	26.12±1.02	26.98±1.13

平均値±標準誤差

【0066】

表3からわかるように、本発明の組成物から製造された食品1および2を摂取した群は、食品3を摂取した群に比べ、表皮温度の回復が早かった。このことから、本発明の組成物は、毛細血管の収縮した状態から正常の状態への回復を早め、そして血流改善効果が高いことが明らかである。

【0067】

(実施例7～8、比較例4：血管保護効果の検討)

本発明の組成物の有効成分であるプロアントシアニジンの血管保護効果を検討するために、ラットの血管の弾力性に対する効果を測定した。4週齢の雄のSHRラット(SHR等疾患モデル共同研究会)に基本飼料(MF粉末：オリエンタル酵母株式会社)と水とを与えて1週間馴化させた後、各群の体重の平均値がほぼ均一となるように、一群5匹ずつ割り当てた。次いで、基本飼料に松樹皮エタノール抽出物(商品名：フラバンジェノール、株式会社東洋新薬)を0.5重量%(飼料1)または2.5重量%(飼料2)を含む飼料、あるいは基本飼料のみ(飼料3)を28日間、自由摂取させた。また、給餌開始日より、NaClを1%含有する飲料水を全群に自由摂取させた。そして、28日目に胸部大動脈を摘出し、物理学的性質の測定を行った。測定には引っ張り試験機(EZ-test、島津製作所)を用い、胸部大動脈を2mm/minのクロスヘッド速度で破断する

まで引っ張り、応力-変異曲線を得ることにより、弾性率（応力-変位曲線から最小二乗法で求めた傾き）を算出した。

【0068】

弾性力の測定結果を表4に示す。なお、弾性力は値が低いほど、血管の弾力性が向上していることを示す。

【0069】

【表4】

	松樹皮エタノール抽出物 (重量%)	弾性率(N/mm ²) (平均値±標準誤差)
実施例7	0.50	4.02±0.53
実施例8	0.25	3.78±0.40
比較例4	—	4.61±0.44

【0070】

表4より、本発明の組成物である飼料1および2はいずれも、基本飼料のみの群に比べて弾性力が向上していることが分かる。以上の結果から、プロアントシアニジンは血管の保護効果を有することが分かる。

【0071】

【発明の効果】

以上のように、プロアントシアニジンを有効成分とする組成物を摂取することにより、高い血流改善効果が得られるだけでなく、血管保護効果も得られる。さらにアスコルビン酸を含む組成物を摂取すると、より優れた効果が得られる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 血液の流動性を改善し、かつ優れた血管保護効果を有する、血流改善組成物を提供すること。

【解決手段】 プロアントシアニジンを含む有効成分とすること。さらにアスコルビン酸またはその誘導体を含むこと。

【選択図】 なし

特願 2002-219175

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[398028503]

1. 変更年月日

1998年 4月 6日

[変更理由]

新規登録

住 所

福岡県福岡市博多区博多駅前2丁目19番27号 九勸リクル
ート博多ビル6階

氏 名

株式会社東洋新薬

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.